

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

**2.187.350**

(21) N° d'enregistrement national :  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

**73.21235**

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 12 juin 1973, à 15 h 23 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 3 du 18-1-1974.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c; C 07 d 51/70.

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Nouveaux composés aromatiques, leur préparation et leur application comme médicaments.

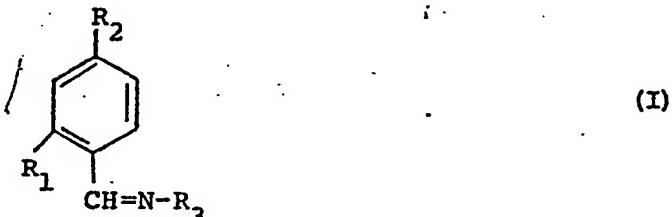
(72) Invention de : Gerd Ascher et Hellmuth Reinshagen.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées en Suisse le 12 juin 1972,  
n. 8.696/72 et n. 8.698/72 et le 8 février 1973, n. 1.803/73 aux noms de Gerd  
Ascher et Hellmuth Reinshagen.

La présente invention a pour objet de nouveaux composés aromatiques, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

L'invention concerne plus particulièrement

5 les composés aromatiques répondant à la formule I



10

dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs,

15

R<sub>2</sub> représente un groupe β-diéthylaminoéthylamino ou un groupe de formule II



20

dans laquelle R<sub>4</sub> représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy-(inférieur)- alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, et

25

R<sub>3</sub> représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido ou thio-uréido, un groupe de formule III

30



35

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations déjà données, un groupe de formule -A-R<sub>5</sub> dans laquelle A représente une liaison directe ou le groupe -NH- et R<sub>5</sub> représente un groupe phényle ou un hétérocycle à 5 ou 6 chainons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre

et l'azote, ces cycles pouvant être substitués par le chlore, le brome, l'iode, le fluor, des groupes  $-SO_3H$ , cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy, carboxy, des groupes alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, ou encore  $R_5$  représente un groupe alkyle inférieur,

5 cycloalkyle, ou un groupe de formule  $-(CH_2)_n-N(R_6)R_7$  ou  $-(CH_2)_m-OH$  dans lesquelles  $n$  signifie 0 ou un nombre entier de 1 à 6 inclus,  $m$  signifie un nombre entier de 1 à 6 inclus et  $R_6$  et  $R_7$ , qui peuvent être identiques ou différents,

10 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

avec les conditions que lorsque  $R_1$  représente le chlore,

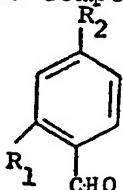
15  $-R_3$  ne représente pas le groupe uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe méthyle, et

$-R_3$  ne représente pas le groupe thio-uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe éthyle.

20 Les groupes alkyle ou alcoxy inférieurs contiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone et les groupes alcényle inférieurs contiennent de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et signifient plus particulièrement le groupe allyle. Les groupes cycloalkyle contiennent de préférence de 5 à 7 chaînons.

Pour préparer les composés de formule I, selon le procédé de l'invention

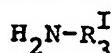
a) on fait réagir des composés de formule IV



(IV)

30

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, avec l'hydrazine ou avec des composés de formule V



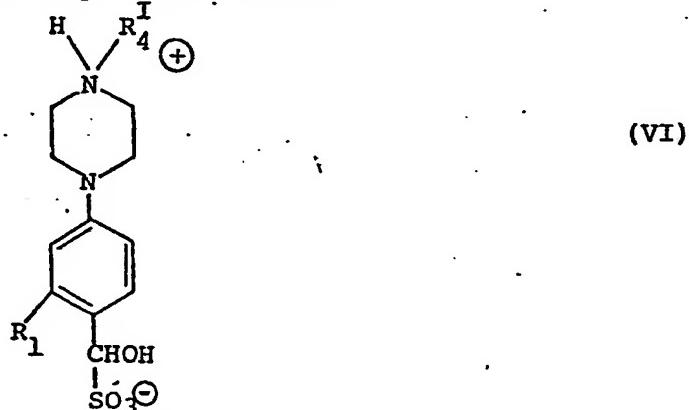
(V)

35

dans laquelle  $R_3^I$  possède la même significations que  $R_3$ ,  
 $R_3^I$  ne pouvant toutefois représenter un groupe de formule III.

On opère avantageusement dans un solvant inerte,  
 par exemple dans l'eau ou dans un solvant organique contenant  
 5 des groupes hydroxy tel qu'un alcool inférieur, à la tempéra-  
 ture ambiante ou à une température plus élevée, par exemple  
 à une température comprise entre 40 et 120°, de préférence  
 comprise entre 40 et 100° et plus particulièrement comprise  
 entre 50 et 80°.

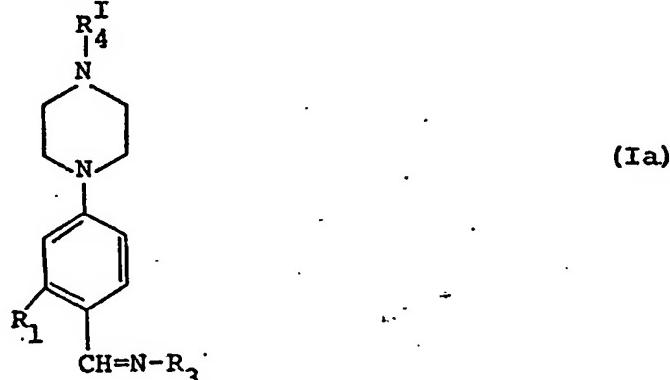
10 b) On fait réagir des composés de formule VI



15

20 dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée , et  
 $R_4^I$  possède la même signification que  $R_4$ ,  $R_4^I$  ne pouvant  
 toutefois représenter un groupe acyle d'un acide mono-  
 ou dibasique saturé ou insaturé, avec les composés de  
 formule V ou avec l'hydrazine, ce qui donne les composés

25 de formule Ia



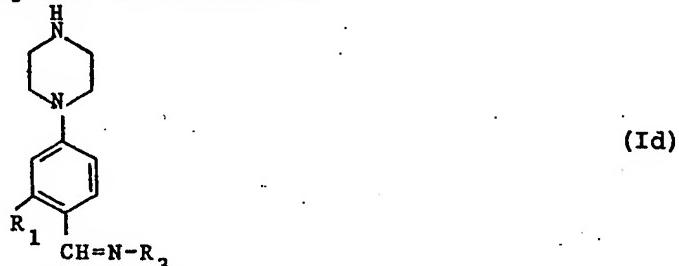
30

35 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_3$  et  $R_4^I$  ont les significations déjà  
 données.

On opère avantageusement dans un solvant tel que ceux cités ci-dessus sous a), à la température ambiante ou à une température plus élevée, par exemple à une température comprise entre 40 et 120°, de préférence comprise entre 80 et 120°.

5 c) On acylique des composés de formule Id

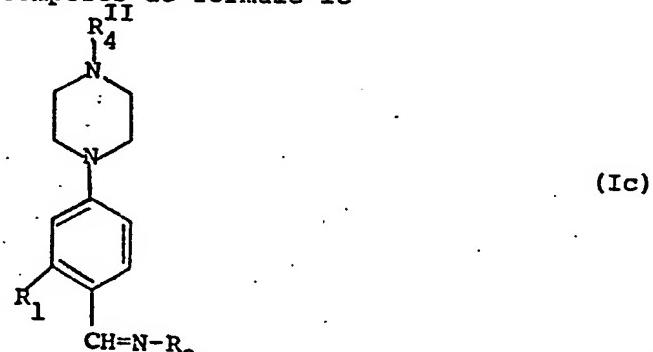
10



dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ic

15

20



25

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations déjà données et  $R_4^{II}$  représente un groupe acyle d'un acide mono ou di-

basique saturé ou insaturé.

On effectue l'acylation selon les méthodes connues, par exemple par réaction avec un anhydride d'acide ou avec un halogénure d'acide.

30

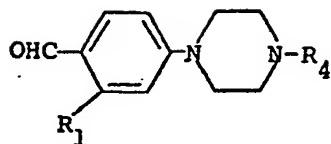
Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut les transformer en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques appropriés; à partir des sels, on peut libérer les bases selon les méthodes habituelles.

35

Les produits de départ de formule IVb

(formule IVb voir page suivante)

5

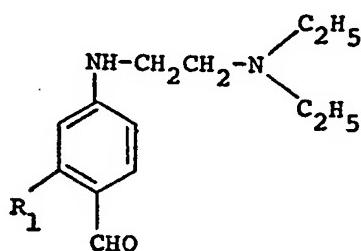


dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  ont les significations déjà données,  
sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues.

Pour préparer les produits de départ de formule IVa

10

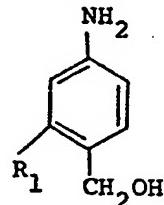
15



dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée,  
a') on soumet des composés de formule VII

20

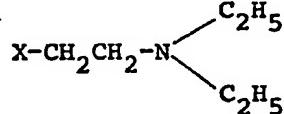
25



30

35

dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée, à une  
alkylation basique avec un composé de formule VIII

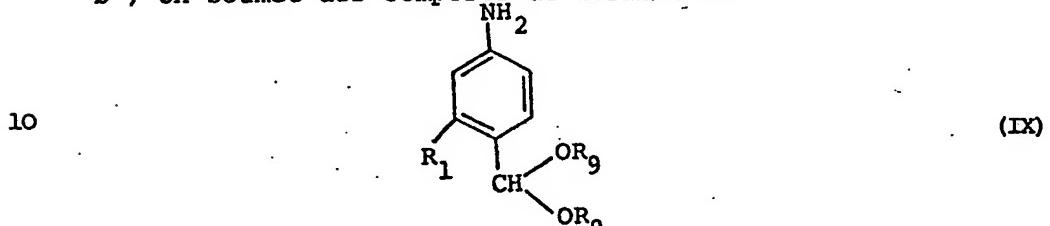


dans laquelle X représente le reste acide d'un ester  
réactif, et on oxyde ensuite le composé obtenu.

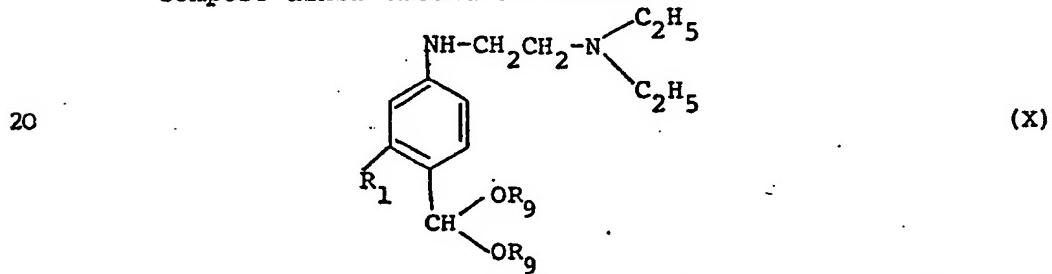
L'alkylation basique peut être effectuée par exemple  
dans un solvant inerte, par exemple dans un hydrocarbure aroma-  
tique tel que le benzène, à une température élevée, par exemple  
à la température d'ébullition du mélange réactionnel, et en présen-  
ce d'une base comme par exemple la base de Hünig (éthyl-diisopropyl-amine).

L'oxydation peut être effectuée par exemple à l'aide du bioxyde de manganèse dans un solvant inerte, par exemple dans un hydrocarbure aromatique tel que le benzène. On effectue avantageusement la réaction à la température ambiante ou à une température plus élevée, par exemple à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

5 b') on soumet des composés de formule IX



15 dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée et les substituants  $R_9$  représentent chacun un groupe alkyle ou forment ensemble un groupe  $-CH_2-CH_2-$ , à une alkylation basique avec un composé de formule VIII, et on soumet le composé ainsi obtenu de formule X



25 dans laquelle  $R_1$  et  $R_9$  ont les significations déjà données, à une hydrolyse acide.

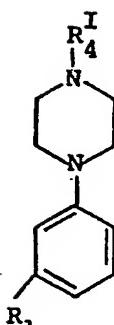
L'alkylation basique peut être effectuée comme décrit ci-dessus sous a'). L'hydrolyse acide peut être effectuée par exemple au moyen d'acide chlorhydrique dilué.

30 Les composés de formule VI sont des composés nouveaux. Ils font partie de la présente invention, de même que leur procédé de préparation décrit ci-après.

Pour préparer les composés de formule VI selon le procédé de l'invention, on fait réagir des composés de formule XI

35 (formule XI voir page suivante)

5

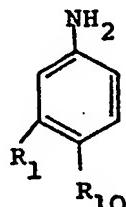


10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_4^I$  ont les significations déjà données, avec le complexe de Vilsmeye obtenu à partir d'oxychlorure de phosphore et de diméthylformamide ou de N-méthylformanilide non substitué ou substitué en para par un groupe nitro, et on fait réagir le composé ainsi obtenu avec  $SO_2$  ou avec un hydrogénosulfite d'un métal alcalin en milieu acide.

15 On opère par exemple dans un solvant tel que le diméthylformamide à la température ambiante ou à une température plus élevée, par exemple à  $80^\circ$ . Le produit final peut ensuite être isolé du mélange réactionnel et purifié selon les méthodes habituelles.

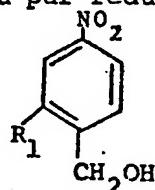
20 Les produits de départ de formule VII peuvent être obtenus par réduction des composés de formule XII

25



30

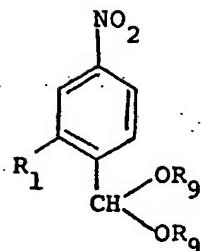
dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée et  $R_{10}$  représente un groupe  $-CHO$  ou  $-COOR_{11}$ ,  $R_{11}$  signifiant un groupe alkyle inférieur, ou par réduction des composés de formule XIII



35

dans laquelle  $R_1$  a la signification déjà donnée.

Les produits de départ de formule IX peuvent être obtenus par réduction du groupe nitro des composés de formule XIV



5

dans laquelle  $R_1$  et  $R_9$  ont les significations déjà données, en groupe amino.

On effectue par exemple cette réduction au moyen de nickel de Raney et d'hydrate d'hydrazine dans un solvant inert, par exemple dans un alcool tel que le méthanol.  
10

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues ou analogues à celles décrites dans la présente description, à partir de produits connus.

15 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes exprimées en degrés centigrades.

---

20

25

30

35

A) Composés de formule IExemple 12-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine

- On dissout 30,4 ml d'une solution à 80% d'hydrate  
 5 d'hydrazine dans 100 ml d'acide chlorhydrique 6N, on ajoute une solution de 26,1 g de chlorhydrate de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl) benzaldéhyde dans 200 ml d'eau chaude et on maintient ce mélange à 80° pendant une heure. On filtre le chlorhydrate qui a précipité à froid, on le lave avec de l'alcool isopropylique et  
 10 avec de l'éther et on le sèche.

Le dichlorhydrate du composé du titre fond à 250° (avec décomposition).

- A partir du chlorhydrate on prépare la base libre de la manière habituelle, par précipitation avec de la lessive de  
 15 soude. Elle fond à 258-261° (avec décomposition).

Le bishydrogénomaléate du composé du titre fond à 222° (avec décomposition) et le pamoate à 285-287° (avec décomposition).

Exemple 22-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-phénylhydrazone

- On dissout 2,61 g de chlorhydrate de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)-benzaldéhyde dans 20 ml d'eau très chaude, puis on ajoute rapidement une solution de 1,09 g de phénylhydrazine dans 10 ml d'acide chlorhydrique 1N. On maintient ce mélange à 80° pendant 50 minutes, on le refroidit, on essore le chlorhydrate qui a précipité et on le lave avec de l'alcool isopropylique et avec de l'éther.

Le chlorhydrate du composé du titre fond à 280° (avec décomposition).

Exemple 32-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-semicarbazone

- On dissout 7,83 g de chlorhydrate de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde dans 60 ml d'eau très chaude et on ajoute une solution de 3,33 g de chlorhydrate de semicarbazide dans  
 35 20 ml d'eau. On maintient ce mélange à 80° pendant une demi-heure, on filtre le chlorhydrate qui a précipité et on le lave

avec de l'alcool isopropylique et avec de l'éther. Le chlorhydrate du composé du titre fond à 220° (avec décomposition).

Exemple 4

2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-thiosemicarbazone

5 On dissout 5,22 g de chlorhydrate de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde dans 40 ml d'eau chaude, on ajoute une solution très chaude de 2,01 g de thiosemicarbazide dans 15 ml d'eau et une goutte d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe ce mélange à 80° pendant 15 minutes. Après avoir refroidi  
10 le mélange, on filtre le chlorhydrate qui a précipité, on le lave avec de l'alcool et avec de l'éther et on le sèche. Le chlorhydrate du composé du titre fond à 278-280° (avec décomposition) après recristallisation dans l'eau.

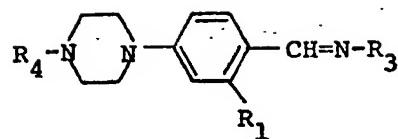
Exemple 5

2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-oxime

15 On dissout 8,5 g de chlorhydrate de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde dans 65 ml d'eau très chaude, on ajoute 2,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 7 ml d'eau et on maintient le mélange à 80° pendant 15 minutes. Après avoir refroidi le mélange réactionnel, on le neutralise avec la quantité calculée de lessive de soude, on recueille la base libre par filtration, on la lave avec de l'alcool isopropylique et on la sèche. Le composé du titre fond à 207-208° après recristallisation dans l'alcool isopropylique.

25 En procédant comme décrit aux exemples 1 à 5 précédents, on obtient les composés des tableaux I et II suivants:

TABLEAU I



Exemple n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Point de fusion
6	CF <sub>3</sub>	-NH.CO.NH <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond à 259° (avec décomposition)
7	Br	-"-	H	le chlorhydrate fond à 248-252°
8	NO <sub>2</sub>	-"-	H	le chlorhydrate fond à 269-271° (avec décomposition)
9	Cl	-NH.CS.NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	le chlorhydrate fond à 285° (avec décomposition)
10	Br	-"-	H	le chlorhydrate fond à 283-287° (avec décomposition)
11	Cl	-NH.C(=NH)NH <sub>2</sub>	H	la base libre fond à 168°
12	Br	-"-	H	la base libre fond à 108-110°
13	Br	-OH	H	la base libre fond à 202-205°
14	Br	-NH.C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	le chlorhydrate fond à 289-292° (avec décomposition)
15	Cl	-NH-	H	le chlorhydrate fond à 265° (avec décomposition)
16	Cl	-NH-	H	le chlorhydrate fond à 278-280°
17	Cl	-NH-	H	le chlorhydrate fond à 240° (avec décomposition)
18	Cl	-NH-	H	le chlorhydrate fond à 310° (avec décomposition)
19	Cl	-NH-	H	le chlorhydrate fond à 283-287° (avec décomposition)

TABLEAU I (suite)

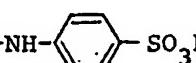
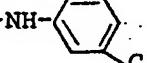
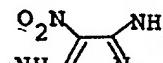
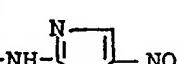
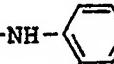
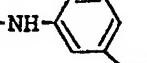
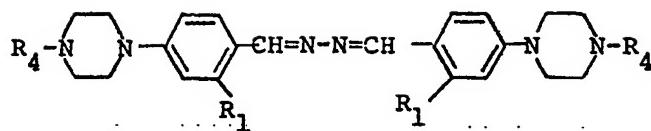
Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Point de fusion
20	Cl	-NH-  NO <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond à 227° (avec décomposition)
21	Cl	-NH-  SO <sub>3</sub> H	H	la base libre fond au dessus de 350°
22	Cl	-NH- 	H	le chlorhydrate fond à 293-297° (avec décomposition)
23	Cl	-NH- 	H	le dichlorhydrate fond à 287° (avec décomposition)
24	Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	la base libre bout à 130° sous 0,001 torr
25	Cl	-NH-  NO <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond à 268° (avec décomposition)
26	Cl	-NH- 	H	le bishydrogénomaléate fond à 100-105°
27	NO <sub>2</sub>	-NH.CS.NH <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond à 284° (avec décomposition)
28	Br	-NH-  NO <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond à 217-220°
29	Cl	-NH-  NO <sub>2</sub>	H	le chlorhydrate fond au dessus de 350°
30	Cl	-NH-  COOH	H	le chlorhydrate fond à 305-310° (avec décomposition)
31	Cl	-NH- 	H	le chlorhydrate fond à 253-257° (avec décomposition)

TABLEAU II

5	Exemple n°	$\text{R}_1$	$\text{R}_4$	Point de fusion
	32	Br	H	la base libre fond à 265-267°
10	33	I	H	la base libre fond à 245-248°
	34	$\text{NO}_2$	H	la base libre fond à 268° (avec décomposition)
	35	$\text{CF}_3$	H	le bishydrogénomaléate fond à 232°
15.	36	Cl	$\text{CH}_3$	la base libre fond à 243-245° (avec décomposition)

Exemple 372-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde-amidinohydrazone

On dissout 3,23 g de 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)-aminobenzaldéhyde dans 2,54 ml d'acide chlorhydrique aqueux concentré et 35 ml d'eau, on chauffe la solution à 80° et on ajoute lentement, tout en agitant le mélange à cette température, 1,73 g d'hydrogénocarbonate d'aminoguanidine. On maintient le mélange à cette température pendant encore 50 minutes, on le refroidit, on ajuste le pH du mélange à 13 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. Après élimination du solvant, on ajoute deux équivalents d'acide nitrique 2N au résidu et on lave le nitrate qui a précipité avec de l'acétone et avec de l'éther anhydre. Le nitrate du composé du titre fond à 218-220° (avec décomposition).

Exemple 382-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde-azine

On dissout 0,5 g de 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde dans 4 ml d'eau et 1 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute lentement goutte à goutte

cette solution à une solution portée à 50° de 0,6 ml d'hydrate d'hydrazine à 80% dans 50 ml d'acide chlorhydrique aqueux 5N. On agite ce mélange à 50° pendant encore une demi-heure, on le refroidit, on l'alcalinise, on l'extrait à l'éther et on évapore à siccité. Le composé du titre fond à 151-154° après recristallisation dans le cyclohexane.

Exemple 39

2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde-oxime

On dissout 5 g de 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde dans 10 ml d'acide chlorhydrique aqueux 2N et 40 ml d'eau, on chauffe cette solution à 80° et on ajoute une solution de 1,64 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 5 ml d'eau. On maintient ce mélange à 80° pendant 20 minutes, on le refroidit, on l'alcalinise avec de l'ammoriac, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle et on évapore à siccité. On purifie l'oxime par dissolution dans de l'éther anhydre et précipitation avec de l'hexane. Le composé du titre fond à 112-120°.

Exemple 40

2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde-thiosemicarbazone

On dissout 3,5 g de 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde dans 7 ml d'acide chlorhydrique aqueux 2N et 28 ml d'eau, on chauffe la solution à 80° et on ajoute rapidement une solution de 1,4 g de thiosemicarbazide dans 14 ml d'eau et 0,5 ml d'acide chlorhydrique aqueux 2N. On maintient ce mélange à 80° pendant 15 minutes, on le refroidit, on fait précipiter la base libre par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N, on filtre le précipité et on le lave à l'eau. Le composé du titre fond à 185-187° après recristallisation dans le benzène.

En procédant comme décrit aux exemples 37 à 40 précédents, on obtient les composés des exemples 41 et 42 suivants:

Exemple 41

2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde-semicarbazone

Elle fond à 168° (avec décomposition).

Exemple 42

4-amino-5-nitro-6-[2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl-amino)-benzylidène-hydrazino]-pyrimidine

Le dichlorhydrate fond à 208° (avec décomposition).

5

Exemple 43

4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine

On met 5,44 g de 4-(4-pipérazine-1-yl)phénylehydroxyméthanesulfonate en suspension dans 30 ml d'acide chlorhydrique 2N, on ajoute 3,44 g de monochlorhydrate d'hydrazine et on chauffe le mélange au reflux jusqu'à ce que le dégagement de SO<sub>2</sub> soit terminé. On refroidit le mélange, on précipite avec de la lessive de soude, on lave le précipité et on le séche. Le composé du titre fond à 267-272° (avec décomposition).

Exemple 44

15    2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine

On met 0,306 g de 2-chloro-4-(4-pipérazine-1-yl)phénylehydroxyméthane-sulfonate en suspension dans 5 ml d'acide chlorhydrique 2N, on ajoute 0,3 ml d'une solution à 80% d'hydrate d'hydrazine et on maintient le mélange à 80° pendant 30 minutes. On filtre le chlorhydrate qui a précipité à froid, on le dissout dans de l'eau chaude et on fait précipiter la base avec de la lessive de soude. Le composé du titre fond à 259-261° (avec décomposition).

Exemple 45

25    2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-thiosemicarbazone

On fait digérer 0,306 g de 2-chloro-4-(4-pipérazine-1-yl)phénylehydroxyméthanesulfonate dans 5 ml d'eau, on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et 0,1 g de thiosemicarbazide et on maintient ce mélange à 90° pendant 30 minutes, jusqu'à ce que le dégagement de SO<sub>2</sub> soit terminé. Après avoir refroidi le mélange réactionnel, on l'alcalinise, on filtre la base libre qui a précipité, on la lave avec de l'eau et avec du méthanol et on la séche. Le chlorhydrate du composé du titre fond à 278-280° (avec décomposition).

35

Exemple 46

4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-thiosemicarbazone

On met 5,44 g de 4-(4-pipérazine-1-ylium)phénylhydroxyméthanesulfonate en suspension dans 30 ml d'acide chlorhydrique 2N, on ajoute 2,2 g de thiosemicarbazide et on maintient le mélange à 90° jusqu'à ce que le dégagement de SO<sub>2</sub> soit terminé. On filtre à froid le chlorhydrate qui a précipité et on le lave avec de l'alcool isopropylique et avec de l'éther. Le chlorhydrate du composé du titre fond à 229-231°.

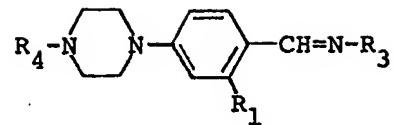
Exemple 47

4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-phénylhydrazone

On met 5,44 g de 4-(4-pipérazine-1-ylium)phénylhydroxyméthanesulfonate en suspension dans 30 ml d'acide chlorhydrique 2N, on ajoute 2,37 g de phénylhydrazine et on maintient le mélange à 90° jusqu'à ce que le dégagement de SO<sub>2</sub> soit terminé. On filtre le précipité qui s'est formé, on le lave avec de l'alcool isopropylique et avec de l'éther et on le séche. Le chlorhydrate du composé du titre fond à 247-257° (avec décomposition).

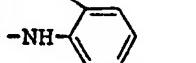
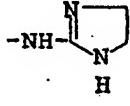
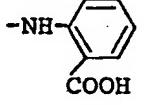
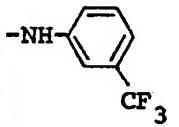
En procédant comme décrit aux exemples 43 à 47 précédents, on obtient les composés des tableaux III et IV suivants:

TABLEAU III:

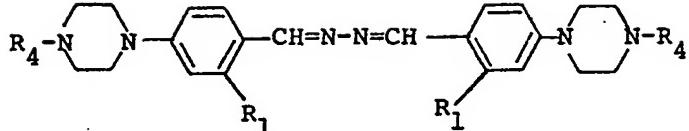


Exemple n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Point de fusion
48	H	-NH.CO.NH <sub>2</sub>	H	de la base libre: au-dessus de 350° du chlorhydrate: 253-256°
49	Cl	"	H	" : 220° (avec décomposition)
50	Br	"	H	" : 248-252°
51	F	"	H	" : 218° (avec décomposition)
52	CF <sub>3</sub>	"	H	" : 259° (avec décomposition)
53	Br	-NH.CS.NH <sub>2</sub>	H	" : 283-287° (avec décomposition)
54	H	-NH.C(=NH)NH <sub>2</sub>	H	de la base libre: 215-217° (avec décomposition)
55	Cl	"	H	" : 168°
56	Br	"	H	" : 108-110°
57	H	-OH	H	" : 201-204°
58	Cl	-OH	H	" : 206-208°
59	Br	-OH	H	" : 202-205°
60	Cl	-NH.C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	du chlorhydrate : 280° (avec décomposition)
61	Br	"	H	" : 289-292° (avec décomposition)
62	F	"	H	" : 289°
63	Cl	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	H	" : 265° (avec décomposition)
64	Cl	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	H	" : 278-280°

TABLEAU III (suite)

Exemple n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Point de fusion
65	Cl	-NH- 	H	du chlorhydrate: 240° (avec décomposition)
66	Cl	-NH- 	H	" : 293-297° (avec décomposition)
67	Cl	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	la base libre bout à 130° sous 0,001 torr
68	Cl	-NH- 	H	du bishydrogénomaléate: 100-105°
69	Cl	-NH- 	H	du chlorhydrate: 305-310° (avec décomposition)
70	Cl	-NH- 	H	" : 253-257° (avec décomposition)

**TABLEAU IV:**



Exemple n°	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Point de fusion
71	Br	H	de la base libre: 265-267°
72	CF <sub>3</sub>	H	du bishydrogénomaléate: 232°
73	F	H	-" (avec décomposition) : 233°

#### **Exemple 74**

2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipéraziny1]benzaldéhyde-azine

On dissout 10 g d'anhydride maléique dans 300 ml de pyridine et on ajoute lentement, par portions, 15 g de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine de manière à obtenir une solution limpide. On porte ensuite la température du bain à 60° en l'espace de 60 minutes et on laisse réagir à cette température pendant 5 minutes. Après avoir refroidi le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation par de l'eau, on le filtre avec un peu de charbon actif et on l'acidifie avec un excès d'acide acétique glacial. On filtre l'acide qui a précipité, on le lave avec de l'alcool isopropylique et avec de l'éther et on le sèche prudemment sous pression réduite. Le composé du titre fond à 216° (avec décomposition).

En procédant comme décrit à l'exemple 74 ci-dessus, on obtient les composés des exemples 75 à 80 suivants:

### Exemple 75

### 2-chloro-4-(4-acetyl-1-piperazinyl)benzaldehyde-azine

Le composé du titre fond à 241-243° (avec décomposition).

Exemple 76

5 2-chloro-4-[4-(3-carboxypropionyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine

Le composé du titre fond à 231-233°.

Exemple 77

2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-thiosemicarbazone

10 Le composé du titre fond à 230° (avec décomposition).

Exemple 78

2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-semicarbazone

Le composé du titre fond à 207° (avec décomposition).

15 Exemple 79

4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine

Le composé du titre fond au-dessus de 350°.

Exemple 80

20 2-bromo-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine

Le composé du titre fond au-dessus de 350°.

Exemple 81

2-chloro-4-(4-formyl-1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine

25 On dissout 4,46 g de 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzal-déhyde-azine dans 40 ml d'acide formique à 100%, on ajoute 200 ml de toluène et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures et demie en éliminant l'eau formée à l'aide d'un séparateur d'eau. Après avoir refroidi le mélange réactionnel, on évapore le solvant sous pression réduite, on triture le résidu 30 d'évaporation avec du méthanol et on le filtre. Le composé du titre fond à 248-268° (avec décomposition).

B) Composés de formule VI

Exemple 82

2-chloro-4-(4-pipérazine-1-yl)phénylhydroxy-méthanesulfonate

35 On ajoute goutte à goutte, de manière à ce que la température intérieure ne dépasse pas 40°, 18,4 g d'oxychlorure

de phosphore à 18,7 g de diméthylformamide. Après avoir agité ce mélange pendant une heure à la température ambiante, on ajoute goutte à goutte à 80° une solution de 22,4 g de 1-(3-chlorophényl)-4-formylpipérazine dans 10 ml de diméthylformamide.

- 5 On maintient ce mélange à 80° pendant 2 heures puis on évapore le solvant sous pression réduite. On alcalinise le résidu d'évaporation hydrolysé, on l'extract par du chloroforme et on évapore la phase chloroformique à siccité. On reprend le résidu d'évaporation par 30 ml d'acide chlorhydrique concentré et 10 20 ml d'eau et on fait bouillir au reflux pendant 90 minutes. On évapore ensuite à siccité, on reprend le résidu par 40 ml d'eau et on ajoute une solution de 20 g d'hydrogénosulfite de sodium dans 40 ml d'eau. On filtre le précipité qui s'est formé, on le lave avec de l'alcool et avec de l'éther et on le 15 sèche. Le composé du titre fond à 186° (avec décomposition).

En procédant comme décrit à l'exemple 82 ci-dessus, on obtient les composés des exemples 83 à 85 suivants:

Exemple 83

4-(4-pipérazine-1-ylum)phénylhydroxy-méthanesulfonate

- 20 Le composé du titre fond à 178° (avec décomposition), après recristallisation dans l'eau.

Exemple 84

2-bromo-4-(4-pipérazine-1-ylum)phénylhydroxy-méthanesulfonate

- Le composé du titre fond à 178° (avec décomposition), 25 après recristallisation dans l'eau.

Exemple 85

2-fluoro-4-(4-pipérazine-1-ylum)phénylhydroxy-méthanesulfonate

Le composé du titre fond à 215° (avec décomposition), après recristallisation dans l'eau.

30 C) Composés de formule IVa

Exemple 86

2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde

a) Alcool 4-amino-2-chlorobenzyllique

- On met 1,14 g d'hydrure d'aluminium et de lithium en suspension dans 30 ml d'éther anhydre et on ajoute goutte à goutte à -20° une solution de 1,33 g de trichlorure d'aluminium 35

dans 30 ml d'éther. Tout en agitant ce mélange à -5°, on ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 1,85 g de 4-amino-2-chlorobenzoate de méthyle dans 30 ml d'éther anhydre, on agite à 0° pendant encore 2 heures, on filtre et on évapore le solvant.

- 5 On lave le résidu solide avec de l'eau glacée, on le sèche et on le recristallise dans le benzène. L'alcool 4-amino-2-chlorobenzylque ainsi obtenu fond à 106-108°.

b) 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde

On dissout 15,8 g d'alcool 4-amino-2-chlorobenzylque dans 40 ml de dioxane et on ajoute 0,5 ml de base de Hünig. On ajoute ensuite goutte à goutte en l'espace d'une heure à la température d'ébullition du mélange (température du bain 130°), simultanément 14,2 g de base de Hünig et 14,9 g de chlorure de β-diéthylamino-éthyle. L'addition terminée, on chauffe au reflux pendant encore 30 minutes et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu d'évaporation dans de l'acétate d'éthyle et on le secoue avec 55 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. On lave la phase d'acétate d'éthyle et on l'extract avec 130 ml d'acide acétique 2N, on alcalinise immédiatement l'extrait acétique et on reprend la base qui a précipité par du benzène. On lave la phase benzénique, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite (jusqu'à ce que la température du bain soit de 60°).

On dissout le résidu d'évaporation dans 1250 ml de benzène anhydre et, tout en agitant énergiquement, on chauffe le mélange au reflux avec 45 g de bioxyde de manganèse. On filtre le mélange au bout d'une heure et demie, on ajoute 45 g de bioxyde de manganèse frais et on chauffe au reflux pendant encore 2 heures. Après avoir filtré le mélange réactionnel, on évapore le solvant sous pression réduite et on distille le résidu d'évaporation sous vide poussé. Le composé du titre bout à 135° sous  $10^{-3}$  torr ( $n_{22} = 1,6047$ ).

Exemple 87

2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde

- 35 a) 4-amino-2-chlorobenzaldéhyde-diméthylacétal

On dissout 2,32 g de 2-chloro-4-nitrobenzaldéhyde-

diméthylacétal dans 20 ml de méthanol, on refroidit à 0°, on ajoute une pointe de spatule de nickel de Raney et, goutte à goutte et sous agitation, 4 ml d'hydrate d'hydrazine à 80%. On agite ce mélange pendant encore 1 heure à 0°, on sépare le catalyseur par filtration, on évapore le filtrat à siccité, on reprend le résidu d'évaporation par du benzène et on extrait en secouant avec de l'eau. On sèche soigneusement la phase benzénique et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi l'aminoacétal sous forme d'une huile qu'on utilise directement pour la réaction suivante.

b) 2-chloro-4-(β-diéthylaminoéthyl)aminobenzaldéhyde

On dissout 1,86 g de 4-amino-2-chlorobenzaldéhyde-diméthylacétal dans 10 ml de benzène et on ajoute à la température d'ébullition du solvant 1,42 g de base de Hünig. Tout en agitant ce mélange à chaud, on ajoute ensuite lentement, goutte à goutte, 1,48 g de chlorure de β-diéthylaminoéthyle dans 2 ml de benzène. On chauffe au reflux pendant encore une heure et on secoue vigoureusement le mélange avec 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. On lave soigneusement la phase benzénique avec de l'eau, on l'extrait avec de l'acide acétique 2N, on alcalinise à nouveau les extraits acétiques, on les extrait à l'éther et on évapore l'éther sous pression réduite. On obtient ainsi une huile qu'on chauffe à 50° pendant quelques minutes avec de l'acide chlorhydrique 2N; on refroidit ce mélange, on l'alcalinise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on l'extrait à l'éther. On lave la phase éthérée avec de l'eau, on la sèche, on évapore l'éther et on distille le résidu dans un tube à boules. Le composé du titre bout à 135° sous  $10^{-3}$  torr ( $n_{22} = 1,6047$ ).

Les composés de formule I, leurs sels d'addition d'acides, et les composés de formule VI n'ont pas été décrits jusqu'à présent dans la littérature. Ils possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques tout en ayant une toxicité relativement faible. Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, les composés de formule I et VI exercent notamment une action inhibitrice contre les helminthes, en parti-

culier les trématodes et plus particulièrement les schistosomes et la douve du foie.

L'action inhibitrice exercée par les composés de formules I et VI contre les schistosomes, a été mise en évidence chez la souris et chez l'hamster selon les méthodes décrites par J. Pellegrino et coll. dans *Advances in Parasitology* 6, 233-290 (1968) et par R.H. Duvall et coll. dans *Am.J.Trop.Med. Hyg.* 16, 483-486 (1967). Pour ces essais, on utilise des souris albinos et des hamsters infestés par voie sous-cutanée avec 100<sup>±</sup>10 ou 60<sup>±</sup>10 cercaires de *schistosoma mansoni* (souche Libéria). On administre le composé à essayer par voie orale ou parentérale pendant 5 jours consécutifs en une seule dose quotidienne. Administrés à une dose quotidienne comprise entre 5 et 250 mg/kg, les composés de formules I et VI exercent une nette action inhibitrice contre les schistosomes.

L'action inhibitrice des composés de formules I et VI contre la douve du foie a été mise en évidence chez le rat selon la méthode décrite par G. Lämmler dans *Z. Tropenmed.Parasit.* 10, 379 (1959). Les animaux infestés par *fasciola hepatica* sont traités par voie orale avec le composé à essayer. Administrés à une dose comprise entre 80 et 120 mg/kg, les composés de formules I et VI exercent une nette action inhibitrice contre la douve du foie.

Grâce à cette propriété, les composés de formules I et VI peuvent être utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour le traitement de différentes formes de schistosomiases et de fascioliases. La dose quotidienne à administrer chez l'homme sera comprise entre environ 20 à 50 mg/kg de substance active pour le traitement des schistosomiases et de 100 à 150 mg/kg pour le traitement des fascioliases.

Les composés de formule I exercent par ailleurs une action inhibitrice contre les mycoplasmes, comme il ressort de l'inhibition de l'arthrite provoquée chez le rat par différentes souches de mycoplasmes. Cette action a également été mise en évidence "in vitro" dans les essais de dilution en série. On a ainsi constaté en particulier une inhibition des myco-

plasmes à partir d'une concentration en composé de formule I d'environ 2,5 µg/ml.

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en médecine humaine et vétérinaire pour 5 l'inhibition des mycoplasmes. La dose quotidienne à administrer sera comprise entre environ 20 et 50 mg/kg par voie sous-cutanée et entre environ 50 et 200 mg/kg par voie orale.

10 Comme composés particulièrement intéressants du point de vue de leur activité thérapeutique on peut citer la 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine et la 2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine.

15 En tant que médicaments, les composés de formule I, leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique, et les composés de formule VI peuvent être administrés soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées, telles que des comprimés, des poudres, des granulés, des capsules, des élixirs, des suspensions, des sirops, des solutions ou des suspensions injectables.

20 Les préparations pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir, outre la substance active, un ou plusieurs excipients organiques ou minéraux acceptables du point de vue pharmaceutique, ainsi que des édulcorants, des aromatisants, des colorants, des agents de conservation etc... Pour la préparation des comprimés on 25 pourra utiliser, comme excipients, le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le lactose, le talc etc..., des agents de granulation et de désagrégation tels que l'amidon, l'acide alginique etc..., des liants tels que l'amidon, la gélatine, la gomme arabique etc..., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc etc... Les comprimés 30 peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres, de retarder la décomposition et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. Les suspensions, les sirops et 35 les élixirs peuvent contenir, outre la substance active, des agents de suspension tels que la méthyl-cellulose, la gomme

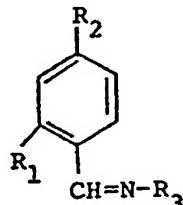
adragante, l'alginate de sodium etc.., des mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène, le mono-oléate de polyoxy-éthylène-sorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxy-benzoate d'éthyle. Les capsules peuvent 5 contenir la substance active soit seule, soit en mélange avec des excipients inertes solides, comme par exemple le carbonate de calcium, le phosphate de calcium et le kaolin.

Les solutions et suspensions injectables peuvent être préparées de manière connue et contenir, outre la substance 10 active, des solvants, des solubilisants, des agents de dispersion ou des mouillants appropriés et des agents de suspension identiques ou semblables à ceux cités plus haut.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés aromatiques caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I

5



(I)

dans laquelle

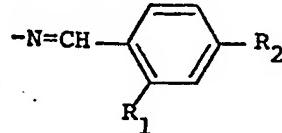
- 10  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs,  
 $\text{R}_2$  représente un groupe  $\beta$ -diéthylaminoéthylamino ou un groupe  
15 de formule II



(II)

- 20 dans laquelle  $\text{R}_4$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, et

- 25  $\text{R}_3$  représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido ou thio-uréido, un groupe de formule III



(III)

- 30 dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations déjà données, ou un groupe de formule  $-\text{A}-\text{R}_5$  dans laquelle A représente une liaison directe ou le groupe  $-\text{NH}-$  et  $\text{R}_5$  représente un groupe phényle ou un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, ces cycles pouvant être substitués par le chlore, le brome, l'iode, le fluor, des groupes  $-\text{SO}_3\text{H}$ , cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy, carboxy, des groupes

alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, ou encore R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle inférieur, cycloalkyle, ou un groupe de formule  $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^{\text{R}_6}_{\text{R}_7}$  ou

5 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH dans lesquelles n signifie 0 ou un nombre entier de 1 à 6 inclus, m signifie un nombre entier de 1 à 6 inclus et R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

10 avec les conditions que lorsque R<sub>1</sub> représente le chlore,

- R<sub>3</sub> ne représente pas le groupe uréido lorsque R<sub>2</sub> représente un groupe de formule II dans laquelle R<sub>4</sub> représente le groupe méthyle, et

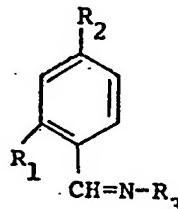
- R<sub>3</sub> ne représente pas le groupe thio-uréido lorsque R<sub>2</sub>

15 R<sub>1</sub> représente un groupe de formule II dans laquelle R<sub>4</sub> représente le groupe éthyle,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

2.- Nouveaux composés aromatiques caractérisés en ce

20 qu'ils répondent à la formule I



25 dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, ou un groupe nitro ou trifluorométhyle,

R<sub>2</sub> représente un groupe de formule II .



dans laquelle R<sub>4</sub> signifie l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique

35 saturé ou insaturé, et

R<sub>3</sub> représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido, thiouréido,

dialkylamino inférieur, phénylamino éventuellement substitué par le chlore ou par des groupes sulfo, nitro, trifluorométhyle ou carboxy, ou un groupe de formule III

5



10 dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, ou un groupe nitro ou trifluorométhyle et  $R_2$  représente le groupe de formule II indiquée ci-dessus et dans laquelle  $R_4$  signifie l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé,

15 avec les conditions que lorsque  $R_1$  représente le chlore,

15 -  $R_3$  ne représente pas le groupe uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe méthyle, et

20 -  $R_3$  ne représente pas le groupe thio-uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe éthyle,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

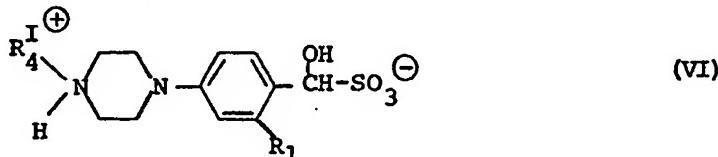
25 3.- La 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

4.- La 2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

5.- Nouveaux composés aromatiques caractérisés en 30 ce qu'ils répondent à la formule VI

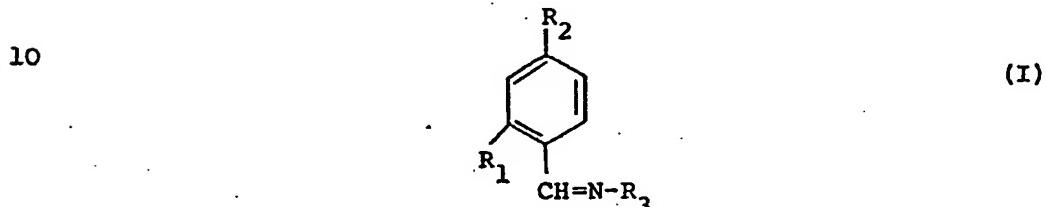
35 dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode



ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcoxy-carbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, et  
 5  $R_4^I$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle.

6.- Un procédé de préparation des composés aromatiques répondant à la formule I



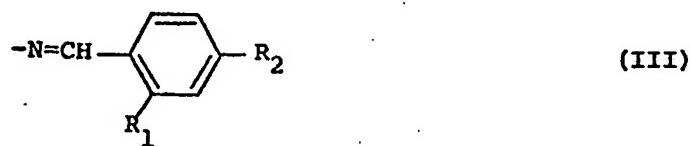
dans laquelle

15  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs,  
 20  $R_2$  représente un groupe  $\beta$ -diéthylaminoéthylamino ou un groupe de formule II



25 dans laquelle  $R_4$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, et

30  $R_3$  représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido ou thio-uréido, un groupe de formule III



35 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, ou un groupe de formule  $-A-R_5$  dans laquelle A représente une

liaison directe ou le groupe  $-NH-$  et  $R_5$  représente un groupe phényle ou un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et et l'azote, ces cycles pouvant être substitués par le chlore, 5 le brome, l'iode, le fluor, des groupes  $-SO_3H$ , cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy, carboxy, des groupes alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, ou encore  $R_5$  représente un groupe alkyle inférieur, cycloalkyle, ou un groupe de formule  $-(CH_2)_n-N^R_6R_7$  ou

10  $-(CH_2)_m-OH$  dans lesquelles  $n$  signifie 0 ou un nombre entier de 1 à 6 inclus,  $m$  signifie un nombre entier de 1 à 6 inclus et  $R_6$  et  $R_7$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

15 avec les conditions que lorsque  $R_1$  représente le chlore,

- $R_3$  ne représente pas le groupe uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe méthyle, et

20 -  $R_3$  ne représente pas le groupe thio-uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe éthyle,

et de leurs sels, caractérisé en ce que

a) on fait réagir des composés de formule IV

25



30 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, avec l'hydrazine ou avec des composés de formule V



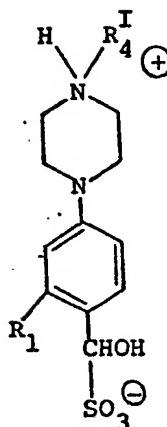
dans laquelle  $R_3^I$  possède la même signification que  $R_3$ ,

$R_3^I$  ne pouvant toutefois représenter un groupe de formule III,  
ou

b) on fait réagir des composés de formule VI

5

10

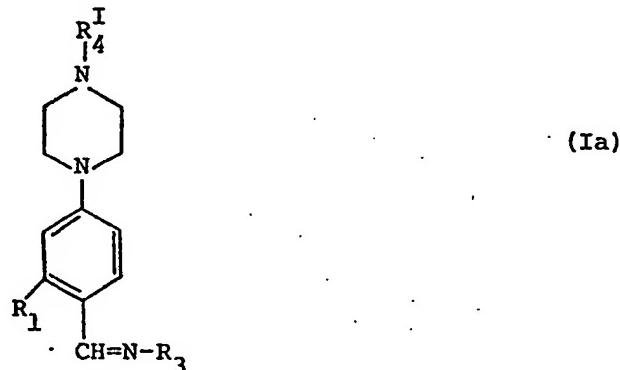


(VI)

15 dans laquelle R<sub>1</sub> a la signification déjà donnée, et R<sub>4</sub><sup>I</sup> possède la même signification que R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub><sup>I</sup> ne pouvant toutefois représenter un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, avec les composés de formule V ou avec l'hydrazine, ce qui donne les composés de formule Ia

20

25



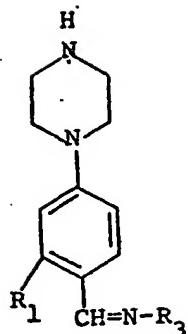
30 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub><sup>I</sup> ont les significations déjà données, ou

c) on acyle des composés de formule Id

35

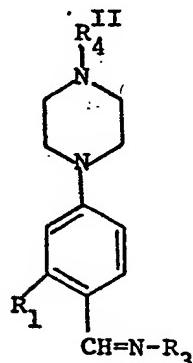
(formule Id voir page suivante)

5



10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  ont les significations déjà données,  
ce qui donne les composés de formule Ic

15



20

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations déjà données  
et  $R_4^{II}$  représente un groupe acyle d'un acide mono ou di-  
basique saturé ou insaturé,

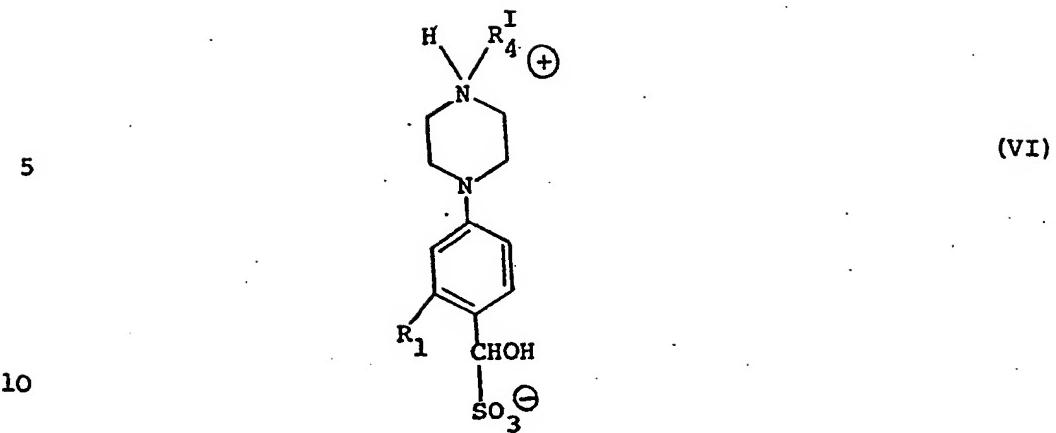
25 et, le cas échéant, on transforme les composés ainsi obtenus  
en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organi-  
ques.

7.- Un procédé de préparation des composés aromatiques  
répondant à la formule VI.

30

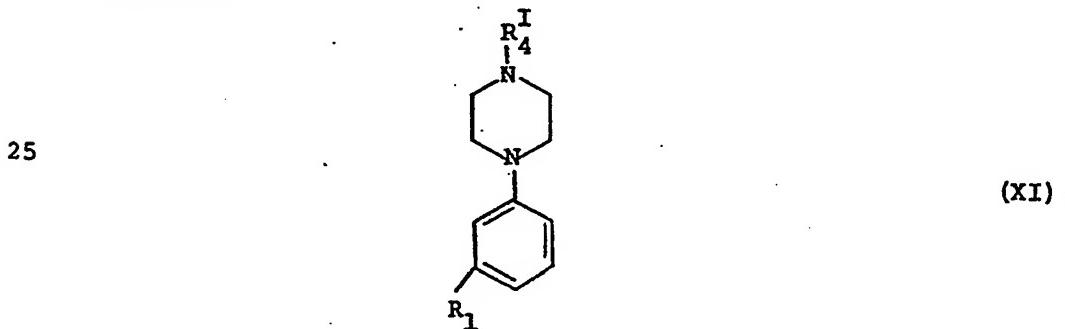
35

(formule VI voir page suivante)



dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome,  
d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle,  
15 amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy,  
alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, et  
R<sub>4</sub><sup>I</sup> représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un  
groupe alcoxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcé-  
nyle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle,  
20 caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de  
formule XI



- 30 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub><sup>I</sup> ont les significations déjà données,  
avec le complexe de Vilsmeier obtenu à partir d'oxychlorure de  
phosphore et de diméthylformamide ou de N-méthyl-formanilide non  
substitué ou substitué en para par un groupe nitro, et on fait réagir le  
35 composé ainsi obtenu avec SO<sub>2</sub> ou avec un hydrogénosulfite d'un  
métal alcalin en milieu acide.

8.- L'application en thérapeutique des composés aromatiques spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5, à titre de principe actif de médicaments.

9.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient, 5 à titre de principe actif, un composé aromatique répondant à la formule I



10

dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle,

15

amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs,

$R_2$  représente un groupe  $\beta$ -diéthylaminoéthylamino ou un groupe de formule II

20

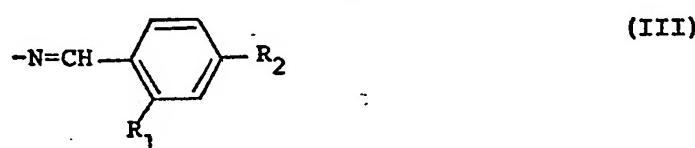


dans laquelle  $R_4$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, et

25

$R_3$  représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido ou thio-uréido, un groupe de formule III

30



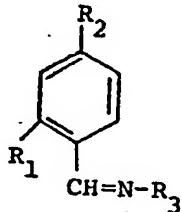
35

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, ou un groupe de formule  $-A-R_5$  dans laquelle A représente une liaison directe ou le groupe  $-NH-$  et  $R_5$  représente un groupe

2187350

phényle ou un hétérocycle à 5 ou 6 chainons pouvant contenir  
 un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et  
 l'azote, ces cycles pouvant être substitués par le chlore,  
 le brome, l'iode, le fluor, des groupes  $-SO_3H$ , cyano, nitro,  
 trifluorométhyle, amino, hydroxy, carboxy, des groupes  
 alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, alkylamino ou dialkylamino  
 inférieurs, ou encore  $R_5$  représente un groupe alkyle infé-  
 rieur, cycloalkyle, ou un groupe de formule  $-(CH_2)_n-N(R_6R_7)$  ou  
 $-(CH_2)_m-OH$  dans lesquelles  $n$  signifie 0 ou un nombre entier  
 de 1 à 6 inclus,  $m$  signifie un nombre entier de 1 à 6 inclus  
 et  $R_6$  et  $R_7$ , qui peuvent être identiques ou différents,  
 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle  
 inférieur,

25 10.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient,  
à titre de principe actif, un composé aromatique répondant à  
la formule I



(1)

dans laquelle

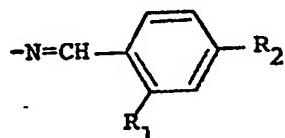
$R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, ou un groupe nitro ou trifluorométhyle.

35 R<sub>2</sub> représente un groupe de formule II



(II)

- 5 dans laquelle  $R_4$  signifie l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé, et  
 $R_3$  représente un groupe hydroxy, guanidino, uréido, thiouréido, dialkylamino inférieur, phénylamino éventuellement  
10 substitué par le chlore ou par des groupes sulfo, nitro, trifluorométhyle ou carboxy, ou un groupe de formule III



(III)

- 15 dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, ou un groupe nitro ou trifluorométhyle et  $R_2$  représente le groupe de formule II indiquée ci-dessus et dans laquelle  $R_4$  signifie l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe acyle d'un acide mono- ou dibasique saturé ou insaturé,  
20 avec les conditions que lorsque  $R_1$  représente le chlore,  
-  $R_3$  ne représente pas le groupe uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe méthyle, et  
25 -  $R_3$  ne représente pas le groupe thio-uréido lorsque  $R_2$  représente un groupe de formule II dans laquelle  $R_4$  représente le groupe éthyle, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.  
30 11.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2-chloro-4-(1-pipérazinyl)benzaldéhyde-azine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.  
35 12.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2-chloro-4-[4-(3-carboxy-2-propénoyl)-1-pipérazinyl]benzaldéhyde-azine, à l'état de base

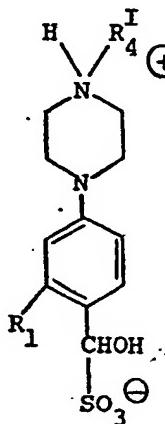
2187350

libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

13.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient,  
à titre de principe actif, un composé aromatique répondant à  
5 la formule VI

10

15



dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, amino, hydroxy ou carboxy ou un groupe alkyle, alcoxy, alcooxy-

20 carbonyle, alkylamino ou dialkylamino inférieurs, et

$R_4^I$  représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcooxy-(inférieur)-alkyle inférieur, un groupe alcényle, cycloalkyle ou méthanesulfonyle.

14.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce  
25 qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés  
à l'une quelconque des revendications 9 à 13, en association  
avec des excipients et véhicules indifférents du point de vue  
pharmaceutique.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**